

(51)

Int. Cl. 2:

C 07 D 235-32

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 24 38 120 A1

(11)

# Offenlegungsschrift 24 38 120

(21)

Aktenzeichen: P 24 38 120.2

(22)

Anmeldetag: 8. 8. 74

(43)

Offenlegungstag: 19. 2. 76

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

---

(54)

Bezeichnung:

Substituierte Benzimidazolylcarbamidsäureester, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

---

(71)

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

---

(72)

Erfinder:

Kölling, Heinrich, Dr., 5657 Haan; Thomas, Herbert, Dr., 5600 Wuppertal; Widdig, Arno, Dr., 5071 Blecher; Wollweber, Hartmund, Dr., 5600 Wuppertal

---

DT 24 38 120 A1

BEST AVAILABLE COPY

© 2.76 609 808/988

18/90

Er/Hg  
Ib (Pha)

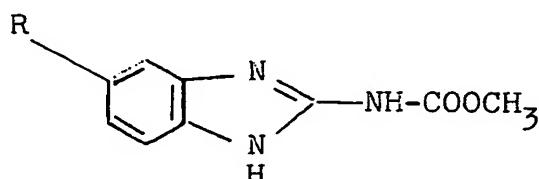
509 Leverkusen, Bayerwerk

7. AUG. 1974

## Substituierte Benzimidazolylcarbamidsäureester, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Benzimidazolylcarbamidsäureester, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Anthelmintika.

Es ist bereits bekannt geworden, daß gewisse Benzimidazolylcarbamidsäureester eine anthelmintische Wirkung besitzen (siehe dazu DT-OS 2 029 637, französische Patentschrift 1 556 824, DT-OS 2 164 690, P. Actor et al. *Nature* 215, 321 (1967)). So stellen die Benzimidazolylcarbamidsäureester Parbendazole (A) und Mebendazole (B) Handelsprodukte für die gleiche Indikation dar.



R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> = Parbendazole (A)  
R = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> = Mebendazole (B)

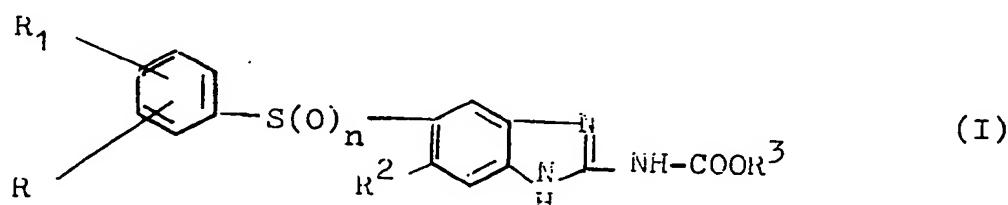
Le A 15 854

- 1 -

609808/0988

Die vorgenannten Verbindungen zeigen aber eine schwächer ausgeprägte antihelmintische Wirkung als die erfindungsgemäßen Verbindungen der vorliegenden Anmeldung.

Es wurde gefunden, daß die neuen substituierten Benzimidazolylcarbamidsäureester der Formel



in welcher

R und R<sup>1</sup> gleich oder voneinander verschieden sein können und für

Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertes Alkyl,  
Halogenalkyl,

Halogen,

gegebenenfalls substituiertes Alkoxy,  
Nitro,

gegebenenfalls substituiertes Amino,

gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy  
oder Cyan

stehen und

R<sup>2</sup> für Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertes Alkyl,  
Halogen

steht und

R<sup>3</sup> für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,  
gegebenenfalls substituiertes Alkenyl,  
gegebenenfalls substituiertes Alkinyl

und

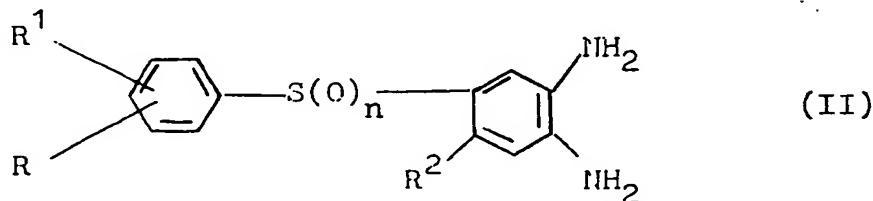
n für 1 oder 2 stehen,

## 3

sehr gute antihelmintische Wirkung aufweisen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man substituierte Benzimidazolylcarbamidsäureester der Formel (I) erhält, wenn man

a) o-Phenylendiaminderivate der Formel



in der

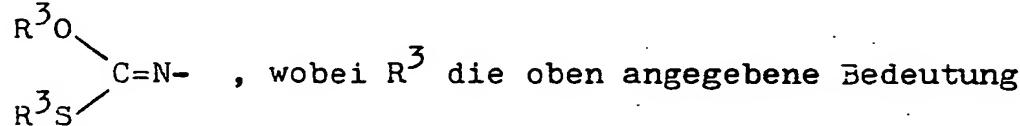
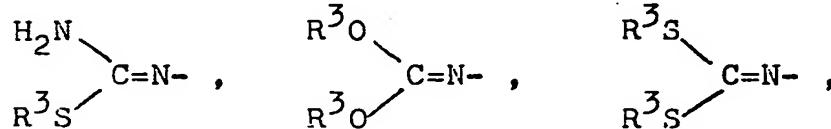
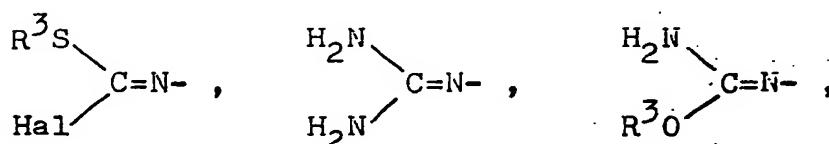
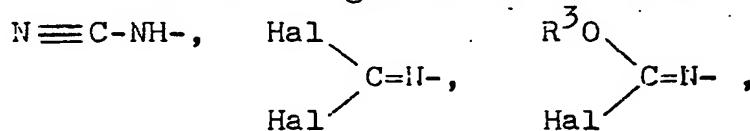
R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit Säurederivaten der Formel



in welcher

R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzt und Y für einen der folgenden Reste steht:



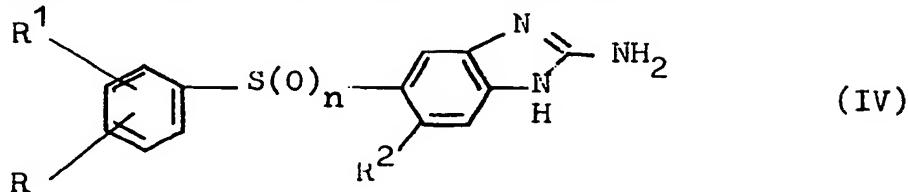
besitzt und Hal für Halogen steht,

umgesetzt,

Le A 15 854

oder daß man

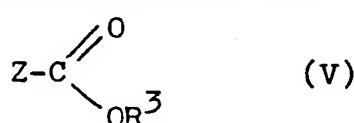
b) 2-Aminobenzimidazol-Derivate der Formel



in welcher

$R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit einem Kohlensäurederivat der Formel



in welcher

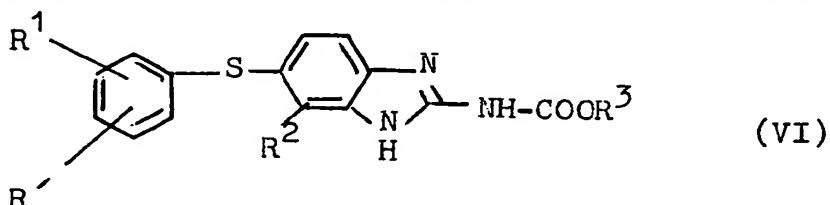
$R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzt und

$Z$  für Halogen, gegebenenfalls substituiertes Alkoxy oder den Rest  $OCOOR^3$  steht,

gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindemitteln umgesetzt,

oder daß man

c) Arylthiobenzimidazolylcarbamidsäureester der Formel



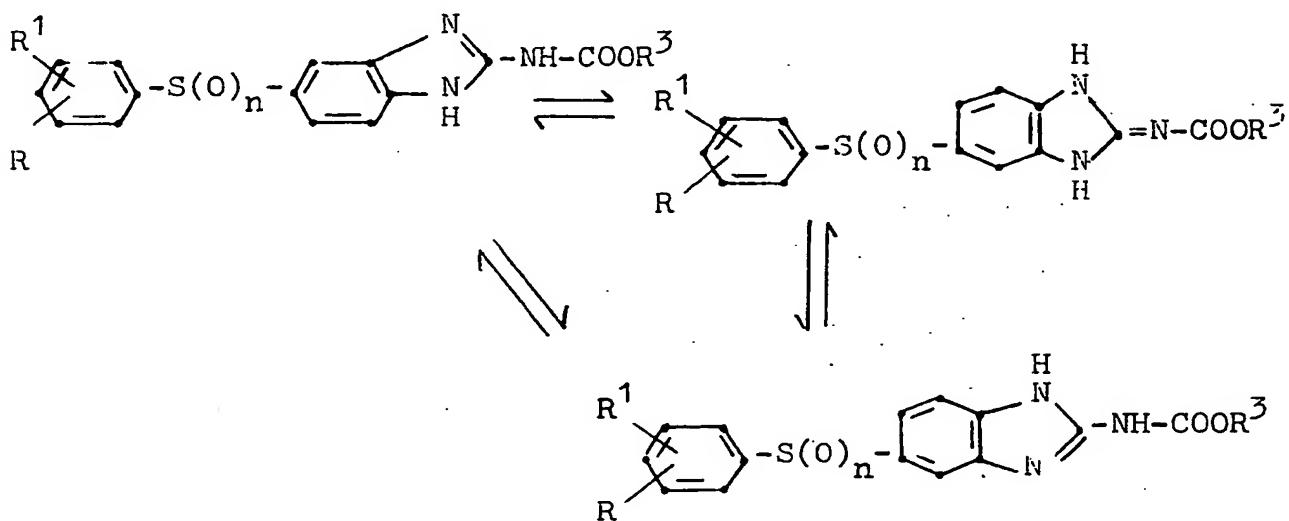
in welcher

$R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit einem geeigneten Oxidationsmittel umgesetzt.

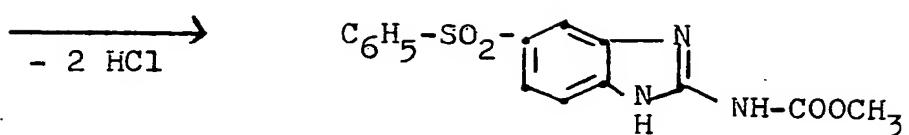
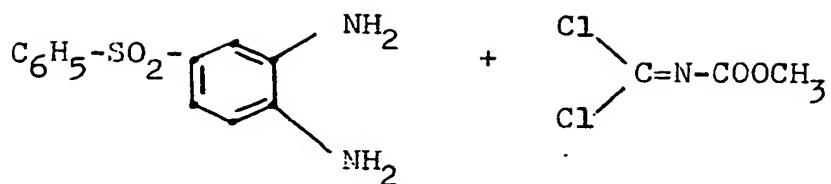
Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen substituierten Benzimidazolylcarbamidsäureester der Formel (I) eine wesentlich stärker ausgeprägte anthelmintische Wirkung als die aus dem Stand der Technik bekannten Handelsprodukte Parbendazole und Mebendazole. Die erfindungsgemäßen Stoffe stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können in tautomerer Formen vorliegen, wie an folgendem Beispiel gezeigt werden soll:

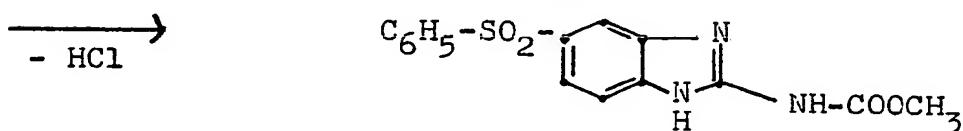
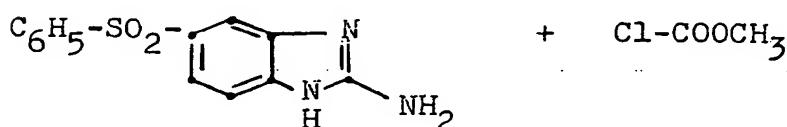


Im Anmeldungstext werden die jeweiligen Strukturformeln aus Gründen der Einheitlichkeit in allen Fällen gleichartig formuliert.

Verwendet man bei der Verfahrensvariante a) 4-Phenylsulfonyl-1,2-phenyldiamin und N--(Bis-chlor)-methylen7-carbamidsäuremethylester als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:

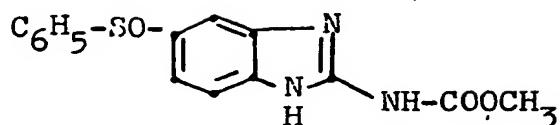
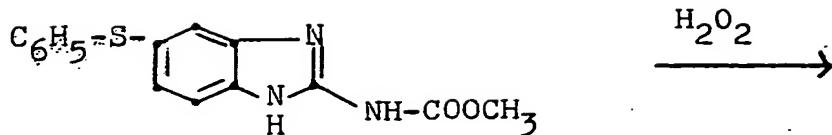


Verwendet man bei der Verfahrensvariante b) 2-Amino-5-phenylsulfonyl-benzimidazol und Chlorameisensäuremethylester als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:

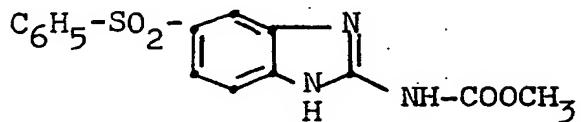
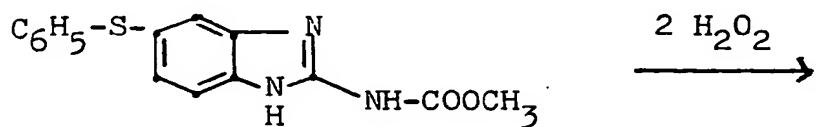


Verwendet man bei der Verfahrensvariante c) 5-Phenylmercapto-benzimidazol-2-carbamidsäuremethylester und 1 Äquivalent Wasserstoffperoxid als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:

2438120



Verwendet man bei der Verfahrensvariante c) 2 Äquivalente Wasserstoffperoxid, so entsteht die entsprechende Sulfonylverbindung:



Als gegebenenfalls substituiertes Alkyl  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  in den Formeln I, II, III, IV, V, VI steht geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl genannt.

Als gegebenenfalls substituiertes Alkenyl  $R^3$  in den Formeln I, III, V, VI steht geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Äthenyl,

Propenyl-(1), Propenyl-(2) und Butenyl-(3) genannt.

Als gegebenenfalls substituiertes Alkinyl  $R^3$  in den Formeln I, III, V, VI steht geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Äthinyl, Priopinyl-(1), Propinyl-(2) und Butinyl-(3) genannt.

Als gegebenenfalls substituiertes Alkoxy  $R$  und  $R^1$  in den Formeln I, II, IV, VI steht geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propoxy und n-, i- und t-Butoxy genannt.

Halogenalkyl  $R$  und  $R^1$  in den Formeln I, II, IV, VI enthält vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Halogenatome, wobei als Halogenatome vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom, insbesondere Fluor und Chlor stehen. Beispielhaft seien Trifluormethyl, Chlor-di-fluormethyl, Brommethyl, 2,2,2-Tri-fluoräthyl und Pentafluoräthyl genannt.

Als gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy  $R$  und  $R^1$  in den Formeln I, II, IV, VI steht geradkettiges oder verzweigtes Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 7, insbesondere 2 bis 5 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Carbomethoxy, Carboäthoxy, Carbo-n- und -i-propyloxy und Carbo-n-, -i- und -t-butyloxy genannt.

Halogen  $R$  und  $R^1$  in den Formeln I, II, IV, VI steht vorzugsweise für Chlor, Brom und Fluor.

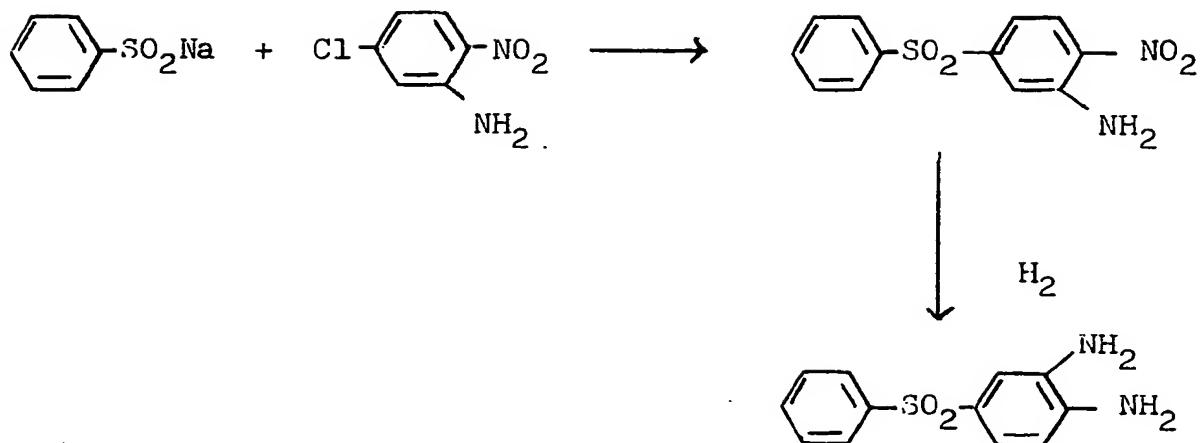
Die gegebenenfalls substituierten Reste  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  in den Formeln I bis VI können einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene

Substituenten tragen. Als Substituenten seien beispielhaft aufgeführt: Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Äthylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyl-äthylamino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboäthoxy; Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Äthylsulfonyl.

Die erfindungsgemäß verwendbaren o- Phenylendiaminderivate der Formel (II) sind teilweise noch nicht bekannt. Sie können aber leicht, wie an folgendem Beispiel gezeigt, durch Umsetzung von gegebenenfalls substituiertem Natriumbenzolsulfinat mit gegebenenfalls substituiertem 5-Chlor-2-nitroanilin und nachfolgende Reduktion mit z. B. (Raney-Ni/H<sub>2</sub>); (Pd-C Katalysator/H<sub>2</sub>); (Pt O<sub>2</sub>-Kat./H<sub>2</sub>) hergestellt werden:

10

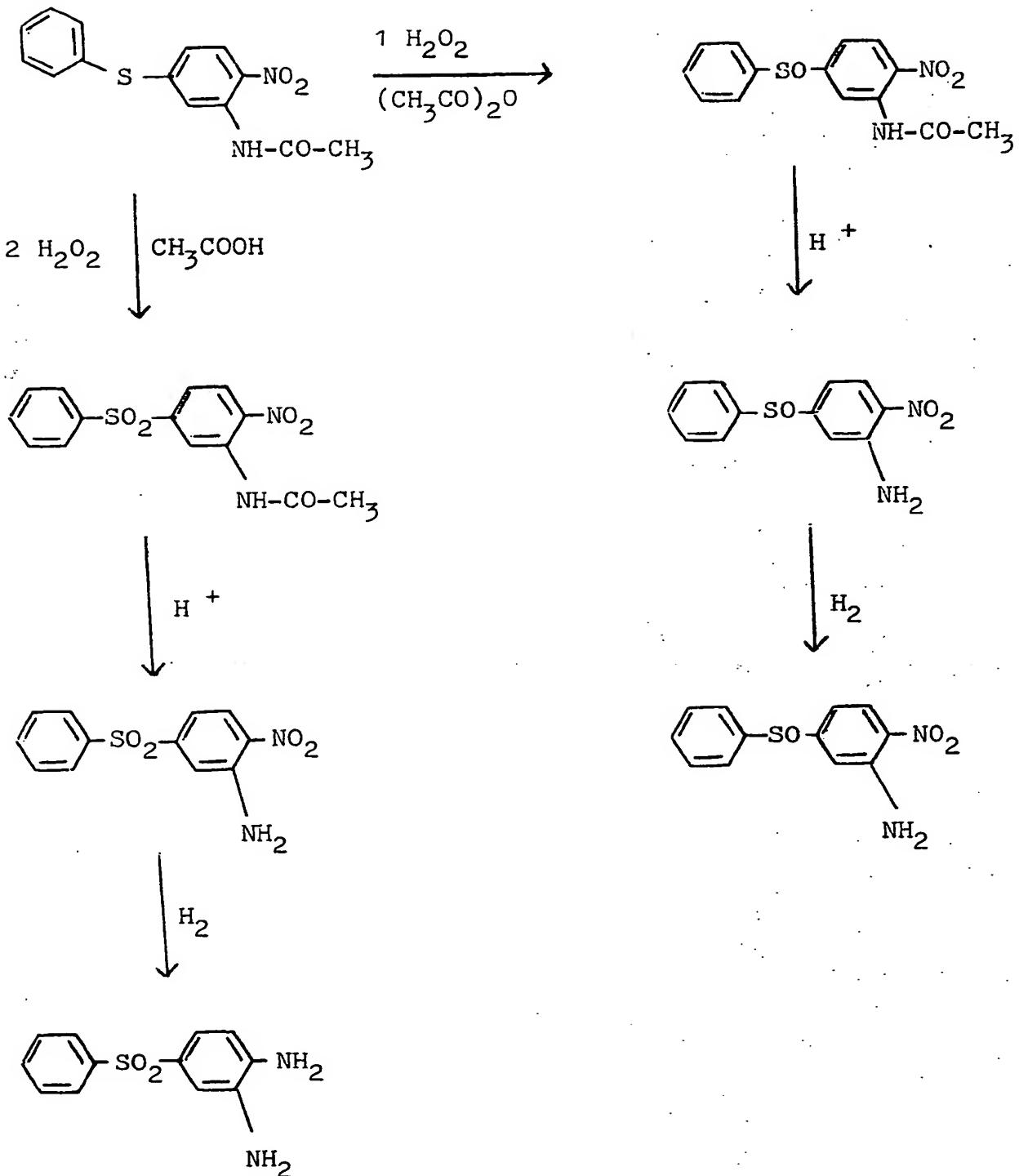
2438120



Andere Wege zu den vorgenannten Verbindungen der Formel (II) sind ebenfalls möglich. So werden 2-Nitro-5-phenylmercapto-anilide mit einem Oxidationsmittel zu 2-Nitro-5-phenylsulfinyl- oder 2-Nitro-5-phenylsulfonyl-aniliden oxidiert, nachfolgend zu den entsprechenden Anilinen verseift und zu den 4-Phenylsulfinyl- oder 4-Phenylsulfonyl-1,2-phenylen-diaminen reduziert, wie an folgenden Beispielen gezeigt sei:

11

2438120



Le A 15 854

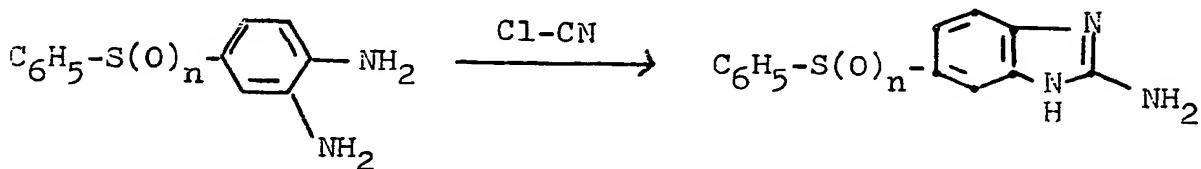
- 11 -

609808/0988

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Säurederivate der Formel (III) sind zum großen Teil bekannt.

Als Ausgangsstoffe der Formel (III) seien beispielhaft genannt:  
 N-Methoxycarbonylcyanamid,  
 N-Methoxycarbonylisothioharnstoffmethyläther,  
 N-Methoxycarbonylisoharnstoffmethyläther,  
 N-Methoxycarbonylguanidin,  
 N-[-(Bis-methoxy)methylen7-carbamidsäuremethylester,  
 N-[-(Bis-methylmercapto)methylen7-carbamidsäuremethylester,  
 N-[-Methoxy-(methylmercapto)-methylen7-carbamidsäuremethyl-  
 ester.

Die 2-Aminobenzimidazol-Derivate der Formel (IV) sind teilweise noch nicht bekannt, sie können aber leicht hergestellt werden, indem man Phenylendiaminderivate der Formel (II) mit Chlorcyan in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz einer tertiären Base, wie Triäthylamin oder in einer wässrig/alkoholischen Lösung unter Zusatz einer Base, wie z. B.  $\text{NaHCO}_3$  oder  $\text{NaOH}$  miteinander umsetzt. Z. B.

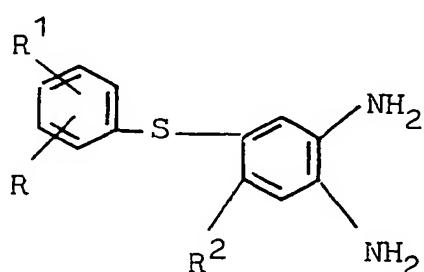


Als Beispiele für Ausgangsverbindungen der Formel (IV) seien genannt:

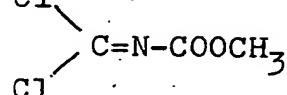
2-Amino-5-phenylsulfonylbenzimidazol,  
 2-Amino-6-phenylsulfonylbenzimidazol,  
 2-Amino-5-(4-methylphenylsulfonyl)-benzimidazol,  
 2-Amino-5-(3-chlorphenylsulfonyl)-benzimidazol,  
 2-Amino-5-phenylsulfinylbenzimidazol,  
 2-Amino-6-phenylsulfinylbenzimidazol.

Die Kohlensäurederivate der Formel (V) sind zum großen Teil bekannt. Als Beispiele für Kohlensäurederivate der Formel (V) seien genannt: Dimethylcarbonat, Diäthylcarbonat, Pyrokohlensäuredimethylester, Pyrokohlensäurediäthylester, Kohlensäuremethylesterchlorid, Kohlensäureallylesterchlorid, Kohlensäurepropargylesterchlorid.

Die Arylthiobenzimidazolylcarbamidsäureester der Formel VI sind zum Teil noch nicht bekannt. Sie können aber leicht hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel



mit Verbindungen der Formel (III), z. B.



umsetzt.

Als Beispiele für Arylthiobenzimidazolylcarbamidsäureester der Formel VI seien genannt:

5-Phenylthio-benzimidazolyl-2-carbamidsäuremethylester,  
 5-Phenylthio-benzimidazolyl-2-carbamidsäureäthylester,  
 5-Phenylthio-benzimidazolyl-3-carbamidsäurepropylester.

Die bei der Verfahrensvariante c) als Ausgangsprodukt eingesetzten Oxidationsmittel sind bereits bekannt.

Beispielhaft seien genannt:

Organische Persäuren, wie Peressigsäure, Perameisensäure, Perbenzoësäure, m-Chlorperbenzoësäure, Monoperphthalsäure, anorganische Peroxide, wie Wasserstoffperoxid, gelöst in Wasser oder verdünnten organischen Säuren, anorganische Oxidationsmittel, wie Chromsäure, Salpetersäure, Kaliumpermanganat, Chlor, Brom, Halogensauerstoffsäuren, wie unterchlorige, chlorige, Chlor- oder Überchlorsäure, tert.-Butylhypochlorit, Methylhypochlorit, tert.-Butylchromat, organische N-Halogenverbindungen, wie N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid sowie N-Halogensulfonsäureamide oder N-Halogencarbonsäureamide.

Durch entsprechende, literaturbekannte Wahl der Reaktionsbedingungen kann das Oxidationspotential entsprechend eingestellt und die Reaktion zur Herstellung der Sulfoxide bzw. Sulfone gelenkt werden.

Von den Säurederivaten der Formel (III) werden  
N-Methoxycarbonylcyanamid,  
N-Methoxycarbonylisothioharnstoffalkyläther,  
N-Methoxycarbonylisoharnstoffalkyläther,  
N-Methoxycarbonylguanidin,  
N--(Bisalkoxy)methylen7-carbamidsäureester,  
N--(Bisalkylmercapto)methylen7-carbamidsäureester und  
N--(Alkoxy-(alkylmercapto)-methylen7-carbamidsäureester  
mit den Phenylendiaminderivaten der Formel (II) bei 0 bis 150°C, vorzugsweise bei 30 bis 120°C, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, wie Alkohol, verdünnte Essigsäure, Äthylenglykol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol oder Wasser umgesetzt. Vorteilhaft ist es, in Lösungsmitteln zu arbeiten, die Wasser enthalten und in denen ein pH-Bereich von 2 bis 7, vorzugsweise 2 bis 5, durch Zufügen einer organischen Säure, wie Essigsäure

oder Milchsäure oder p-Toluolsulfonsäure oder eines Alkali-salzes einer organischen Säure eingehalten wird.

Die  $N$ - $\text{C}(\text{halogen})$ -methylene- $\text{N}$ -carbamidsäureester werden vorteilhaft in Gegenwart einer Base, wie Triäthylamin, Pyridin, Natronlauge, Natriumbicarbonat oder Natriumcarbonat mit den Phenylendiaminderivaten der Formel II bei 0 bis  $100^\circ\text{C}$ , vorzugsweise 0 bis  $50^\circ\text{C}$  kondensiert.

Die  $N$ - $\text{C}(\text{alkoxy})$ -methylene- $\text{N}$ -carbamidsäureester und  $N$ - $\text{C}(\text{alkylmercapto})$ -methylene- $\text{N}$ -carbamidsäureester werden vorteilhaft zunächst in Gegenwart einer Base, wie Triäthylamin, Pyridin, Natronlauge oder Natriumcarbonat bei Zimmertemperatur umgesetzt und anschließend durch Erhitzen, vorzugsweise in einem pH-Bereich von 2 bis 5 durch Zusatz einer organischen Säure, wie Essigsäure oder Milchsäure bei 0 bis  $150^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei  $20 - 120^\circ\text{C}$  kondensiert.

Bei der Verfahrensvariante b) setzt man gegebenenfalls in Anwesenheit einer organischen Base, wie Triäthylamin, Pyridin oder einer anorganischen Base, wie einem Alkali-, Erdalkali-alkoholat, z. B. Natriummethylat oder Alkali- oder Erdalkali-hydroxid, z. B. Natriumhydroxid, bei Temperaturen zwischen etwa 20 und etwa  $150^\circ\text{C}$ , vorzugsweise zwischen 60 und  $120^\circ\text{C}$  in einem für diese Umsetzung indifferentem organischen Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Acetonitril, Aceton, Methyläthylketon, Diäthylenglycoldimethyläther, Methanol und Äthanol oder Gemischen der vorgenannten Verdünnungsmittel um.

Bei der Reaktionsvariante c) setzt man 1 Mol der Verbindung (VI) mit einem oder mindestens 1 Mol des Oxidationsmittels nach an sich bekannten Verfahrensbedingungen in einem inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, beispielsweise in Wasser, Essigsäure, Ameisensäure, Acetanhydrid, Propion-

anhydrid, bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100°C, vorzugsweise zwischen 0 und 80°C um. Die Aufarbeitung geschieht nach üblichen Methoden.

Als erfindungsgemäße Wirkstoffe seien aufgeführt:

5-Phenylsulfonyl-benzimidazolyl-2-carbamidsäuremethylester,

5-Phenylsulfinyl-benzimidazolyl-2-carbamidsäuremethylester,

5-(3-Chlorphenylsulfonyl)-benzimidazolyl-2-carbamidsäuremethylester,

5-(4-Chlorphenylsulfonyl)-benzimidazolyl-2-carbamidsäuremethylester

5-(4-Methylphenylsulfonyl)-benzimidazolyl-2-carbamidsäuremethylester

sowie die in den Beispielen 1-7 auf den Seiten 23-31 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Weiterhin wird auf die in Beispiel 7 aufgeführten Wirkstoffe verwiesen.

Im einzelnen zeigen die erfindungsgemäß dargestellten Verbindungen beispielsweise eine überraschend gute und breite Wirkung gegen folgende Nematoden und Cestoden:

1. Hakenwürmer (z. B. *Bunostomum trigonocephalum*, *Uncinaria stenocephala*);
2. Trichostrongyliden (z. B. *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Ostertagia circumcincta*, *Nippostrongylus muris*, *Cooperia curticei*);
3. Strongyliden (z. B. *Oesophagostomum columbianum*);
4. Rhabditiden (z. B. *Strongyloides ratti*);
5. Spulwürmer (z. B. *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ascaris suum*);
6. Madenwürmer (z. B. *Aspiculuris tetraptera*);
7. Heterakiden (z. B. *Heterakis spumosa*);
8. Peitschenwürmer (z. B. *Trichuris muris*);
9. Filarien (z. B. *Litomosoides carinii*, *Dipetalonema witei*);
10. Bandwürmer (z. B. *Taenia pisiformis*, *Hymenolepis nana*).

Die Wirkung wurde im Tierversuch nach oraler und parenteraler Applikation bei stark mit Parasiten befallenen Versuchstieren geprüft. Die angewendeten Dosierungen wurden sehr gut von den Versuchstieren vertragen.

Die neuen Wirkstoffe können als Anthelmintika sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin verwendet werden.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden.

Die neuen Verbindungen können entweder als solche oder aber in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern zur Anwendung gelangen. Als Darreichungsformen in Kombination mit verschiedenen inerten Trägern kommen Tabletten, Kapseln, Granulate, wässrige Suspensionen, injizierbare Lösungen, Emulsionen und Suspensionen, Elixiere, Sirup, Pasten und dergleichen in Betracht. Derartige Träger umfassen feste Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, ein steriles, wässriges Medium sowie verschiedene nicht toxische organische Lösungsmittel und dergleichen. Selbstverständlich können die für eine orale Verabreichung in Betracht kommenden Tabletten und dergleichen mit Süßstoffzusatz und ähnlichem versehen werden. Die therapeutisch wirksame Verbindung soll im vorgenannten Fall in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den obengenannten Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden in bekannter Weise hergestellt, z. B. durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielhaft aufgeführt: Wasser, nicht toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z. B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole (z. B. Äthylalkohol, Glycerin), Glykole (z. B. Propylenglykol, Polyäthylenglykol) und Wasser; feste Trägerstoffe, wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z. B. Roh-, Milch- und Traubenzucker); Emulgiermittel, wie nicht ionogene

und anionische Emulgatoren (z. B. Polyoxyäthylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyäthylen-Fettalkohol-Äther, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z. B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat, zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen, enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum, zum Tablettieren mitverwendet werden.

Im Falle wässriger Suspensionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, können die Wirkstoffe außer mit den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Wirkstoffe können in Kapseln, Tabletten, Pastillen, Dargees, Ampullen usw. auch in Form von Dosierungseinheiten enthalten sein, wobei jede Dosierungseinheit so angepaßt ist, daß sie eine einzelne Dosis des aktiven Bestandteils liefert.

Die neuen Verbindungen können in den Formulierungen auch in Mischungen mit anderen bekannten Wirkstoffen vorliegen.

Die neuen Wirkstoffe können in üblicher Weise angewendet werden. Die Applikation erfolgt vorzugsweise oral, eine parenterale, insbesondere subkutane, aber auch eine dermale Applikation sind jedoch ebenfalls möglich.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 1 bis etwa 100 mg der neuen Verbindungen je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von dem Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art, von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Fall der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Human- und Veterinärmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten auch die weiteren obigen Ausführungen.

Die antihelmintische Wirkung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe sei anhand der folgenden Anwendungsbeispiele näher erläutert.

Beispiel A

## Magen- und Darmwurm-Test / Schaf

Experimentell mit *Haemonchus contortus* oder *Trichostrongylus colubriformis* infizierte Schafe werden nach Ablauf der Fräpatenzzeit der Parasiten behandelt. Die Wirkstoffmenge wurde als reiner Wirkstoff in Gelatinekapseln oral appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren können (Dosis effectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis effectiva minima) sind aus der nachfolgenden Tabelle 1 ersichtlich.

In der nachfolgenden Tabelle wird neben der Formel des Wirkstoffs die bekämpfte Parasitenart sowie die minimale wirksame Dosis in mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht angegeben, bei der 90 % der Würmer abgetrieben worden sind ("Dosis effectiva minima (Red. 90 %) in mg/kg").

T a b e l l e 1 (zu Beispiel A)

Erfindungsgemäßer Wirkstoff	Parasit	Dosis effectiva minima (Reduk- tion > 90% in mg/kg)
	Haemonchus cont. Trichostrong. col.	1 0,5
	Haemonchus cont. Trichostrong. col.	0,5 0,5

Verwandte Präparate zum Vergleich

Parbendazole	Haemonchus cont. Trichostrong. col.	5 2,5
Mebendazole	Haemonchus cont. Trichostrong. col.	5 2,5

Beispiel 15-Phenylsulfonyl-benzimidazolyl-2-carbamidsäure-methylester

Zu 6,6 g (0,03 Mol) 4-Phenylsulfonyl-1,2-phenyldiamin, gelöst in 100 ml Chloroform, werden 10 ml Triäthylamin und 5,6 g (0,031 Mol) N--(Bis-chlor)-methylen-7-carbamidsäuremethylester bei 20°C zugetropft. Man erhitzt 30 Minuten unter Rückfluß. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mehrfach mit Wasser verrieben, abgesaugt, nochmals gut mit n-Hexan verrieben und abermals abgesaugt. Ausbeute: 9 g 5-Phenylsulfonyl-benzimidazolyl-2-carbamidsäuremethylester (Fp. 308°C).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 4-Phenylsulfonyl-1,2-phenyldiamin, Fp. 115°C, wird durch katalytische Hydrierung von 2-Nitro-5-phenylsulfonyl-anilin, Fp. 184-185°C, oder von 2-Nitro-4-phenylsulfonyl-anilin, Fp. 172-176°C, erhalten. Das 2-Nitro-5-phenylsulfonyl-anilin seinerseits wird durch Umsetzung von Benzolsulfinsaurem-Natrium mit 5-Chlor-2-nitroanilin in Dimethylformamid bei 130°C hergestellt.

Beispiel 2

N-Methoxycarbonyl-isothioharnstoffmethylether, der durch Umsetzung von 7,8 g S-Methylisothioharnstoffsulfat mit 4,5 g Chlorameisensäuremethylester und 17 g 25%iger Natronlauge gewonnen wurde, wird mit Essigsäure (~ 5-6 ml) auf pH 5 gebracht. Man setzt 6,6 g 4-Phenylsulfonyl-1,2-phenyldiamin, gelöst in Alkohol, zu, erhitzt 1 Stunde auf 80-85°C, kühlt ab, filtriert das Reaktionsprodukt ab und erhält nach Waschen mit Wasser und Alkohol 8,5 g 5-Phenylsulfonyl-benzimidazolyl-carbamidsäuremethylester vom Fp. 308°C.

Die gleiche Verbindung erhält man analog durch Kondensation mit N-Methoxycarbonyl-isoharnstoffmethylether in einer Menge

von 4,7 g oder durch Kondensation von 4-Phenylsulfonyl-1,2-phenylendiamin (0,03 Mol) mit 0,03 Mol N- $\text{C}_2\text{H}_5$ -(Bis-äthoxy)-methylen-7-carbamidsäuremethylester bei 110 bis 140°C in Glykol (Ausbeute 5,6 g) oder mit 0,03 Mol N- $\text{C}_2\text{H}_5$ -(Bis-alkyl-mercacho)-methylen-7-carbamidsäuremethylester (Ausbeute 4,7 g) oder mit 0,03 Mol N- $\text{C}_2\text{H}_5$ Äthoxy-(methylmercacho)-methylen-7-carbamidsäuremethylester (Ausbeute 3,8 g) oder mit 0,03 Mol N-Methoxycarbonylguanidin bei 140 bis 160°C (Ausbeute 5,4 g) oder mit 0,03 Mol Methoxycarbonylcyanamid in Wasser bei 80 bis 100°C, wobei mit Salzsäure ein pH von 2 bis 4 eingestellt wird (Ausbeute 3,5 g).

### Beispiel 3

Zu 24,8 g (0,1 Mol) 4-Phenylsulfonyl-1,2-phenylendiamin und 10,1 g (0,1 Mol) Triäthylamin in 300 ml trockenem Chloroform werden unter Rühren bei 0°C 16,7 g (0,1 Mol) N- $\text{C}_2\text{H}_5$ Chlor-(methylmercacho)-methylen-7-carbamidsäuremethylester, gelöst in wenig Chloroform, zugetropft. Man röhrt 2 bis 3 Stunden bei 25 bis 30°C nach, dampft im Vakuum ein, fügt 200 ml Alkohol, 10 ml Wasser und 0,5 g p-Toluolsulfönsäure zu und erhitzt 2 Stunden auf 90°C. Nach dem Eindampfen verröhrt man den Rückstand mit Wasser, filtriert ab und wäscht das Reaktionsprodukt mit Alkohol. Ausbeute 26,2 g 5-Phenylsulfonyl-benzimidazolyl-2-carbamidsäuremethylester. Kondensiert man analog 0,1 Mol N- $\text{C}_2\text{H}_5$ Chlor-(methoxy)methylen-7-carbamidsäuremethylester mit 4-Phenylsulfonyl-1,2-phenylendiamin, so erhält man eine Ausbeute von 21,3 g.

### Beispiel 4

27,3 g (0,1 Mol) 2-Amino-5-phenylsulfonyl-benzimidazol fügt man zu einer Lösung von 2,4 g Natrium in 200 ml Methanol, tropft 5,6 g Kohlensäuredimethylester ein und erhitzt eine Stunde unter Rückfluß. Man dampft im Vakuum ein, wäscht den Rückstand nacheinander mit Wasser, verdünnter Essigsäure und Alkohol

und erhält nach dem Trocknen 27,3 g 5-Phenylsulfonyl-benzimidazolyl-2-carbamidsäure-methylester, Fp. 308°C.

Die gleiche Verbindung entsteht durch Umsetzung von 2-Amino-5-phenylsulfonyl-benzimidazol mit einer äquivalenten Menge Pyrokohlensäuredimethylester in Chloroform bei 40°C.

Die gleiche Verbindung entsteht ebenso durch Umsetzung von 0,1 Mol 2-Amino-5-phenylsulfonyl-benzimidazol, gelöst in Chloroform, mit 0,1 Mol Chlorameisensäuremethylester in Gegenwart von 0,1 Mol Triäthylamin. Nach beendetem Eintropfen erhitzt man noch 5 bis 6 Stunden unter Rückfluß. Ausbeute: 26,5 g.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Amino-5-phenylsulfonyl-benzimidazol entsteht durch Umsetzung von 4-Phenyl-sulfonyl-1,2-phenylendiamin mit Chlor- oder Bromcyan in Tetrahydrofuran, Alkohol oder Wasser.

#### Beispiel 5

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Darstellung erhält man aus 6,5 g 4-Phenylsulfinyl-1,2-phenylendiamin und 5,6 g N--(Bis-chlor)-methylen<sup>7</sup>-carbamidsäuremethylester 8,4 g 5-Phenylsulfinyl-benzimidazolyl-carbamidsäuremethylester, Fp. 287°C (Zersetzung).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 4-Phenylsulfinyl-1,2-phenylendiamin wird auf folgendem Wege erhalten:  
2-Nitro-5-phenylmercapto-propionanilid wird in Acetanhydrid mit einem Äquivalent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zu 2-Nitro-5-phenylsulfinyl-propionanilid, Fp. 62-64°C, oxidiert, nachfolgend zum 2-Nitro-5-phenylsulfinyl-anilin verseift und katalytisch zum 4-Phenylsulfinyl-1,2-phenylendiamin reduziert.

Beispiel 6

12 g 5-Phenylmercapto-benzimidazol-2-carbamidsäuremethylester werden in 500 ml Acetanhydrid gelöst. Dazu tropft man 4,7 g 30%ige Wasserstoffsperoxidlösung, röhrt 3 Stunden nach und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit einem Gemisch von Petroläther/Essigester verrieben. Nach dem Abfiltrieren erhält man 5-Phenylsulfinyl-benzimidazolyl-2-carbamidsäuremethylester vom Fp. 287°C (Zersetzung).

In entsprechender Arbeitsweise erhält man aus 12 g 5-Phenylmercapto-benzimidazolyl-2-carbamidsäuremethylester, gelöst in 250 ml Essigsäure mit 12 g 30%igem Wasserstoffperoxid 8 g 5-Phenylsulfonyl-benzimidazolyl-2-carbamidsäuremethylester vom Fp. 308°C.

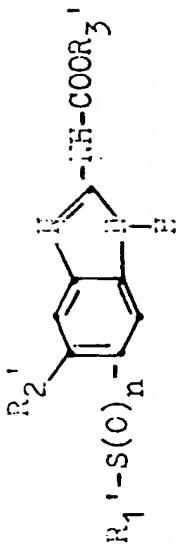
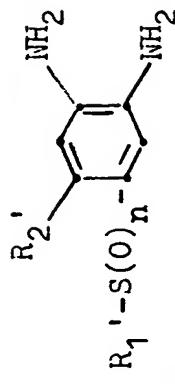
Beispiel 7

Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode erhält man aus substituierten Phenylendiamin-Derivaten folgende Benzimidazolyl-2-carbamidsäureester:

Ausgangsstoffe

Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen

Fe A 15 854



$\text{R}_1'$	$\text{R}_2'$	$n$	$\text{F.}^\circ\text{C}$	$\text{R}_1'$	$\text{R}_2'$	$n$	$\text{R}_3'$	$\text{F.}^\circ\text{C}$
6 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
9 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	2438120
8 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2	CH <sub>2</sub> -C≡CH	
2 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2	CH <sub>3</sub>	27
7 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	2		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	2	CH <sub>3</sub>	
3 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2		4-(3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>	317 u.Z.
4-(3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	126	4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>	330 u.Z.
4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	183	4-(4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>	
4-(4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2		4-(3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>	
4-(3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2		4-(2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>	
4-(2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	160	4-(3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>	317 u.Z.
4-(3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2		4-(2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>	

## Ausgangsstoffe

## Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen

R <sub>1</sub> '	R <sub>2</sub> '	n	R <sub>1</sub> '	R <sub>2</sub> '	n	R <sub>3</sub> '
4-(4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	2	4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4- $\angle\bar{3}$ ,5(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -7	H	2	4- $\angle\bar{3}$ ,5(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -7	H	2	CH <sub>3</sub>
4- $\angle\bar{2}$ ,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -7	H	2	4- $\angle\bar{2}$ ,4(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -7	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(4-CH <sub>3</sub> -CONH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(4-CH <sub>3</sub> -CONH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(4-CH <sub>3</sub> S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(4-CH <sub>3</sub> S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(4-CH <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(4-CH <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>

28

2438120

Ausgangsstoffe	Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen					
$R_1'$	$R_2'$	n	$R_1'$	$R_2'$	n	$R_3'$
4-(3-CH <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(3-CH <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(3-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(3-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(4-H <sub>3</sub> CO-CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(4-H <sub>3</sub> CO-CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
4-(3-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	4-(3-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	2	CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1	CH <sub>2</sub> -C≡CH
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	1	CH <sub>3</sub>
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	1	CH <sub>3</sub>
4-(3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>

60980870988

## Ausgangsstoffe

## Erfüllungsgemäß hergestellte Verbindungen.

Le A 15 854

R <sub>1</sub> <sup>1</sup>	R <sub>2</sub> <sup>1</sup>	n	R <sub>1</sub> <sup>1</sup>	R <sub>2</sub> <sup>1</sup>	n	R <sub>3</sub> <sup>1</sup>
4-(3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	1	4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4- $\bar{z}$ ,5(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> $\bar{z}$	H	1	4- $\bar{z}$ ,5(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> $\bar{z}$	H	1	CH <sub>3</sub>
4- $\bar{z}$ ,4(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> $\bar{z}$	H	1	4- $\bar{z}$ ,4(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> $\bar{z}$	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(4-CH <sub>3</sub> -CONH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-CH <sub>3</sub> -CONH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
4-(4-CH <sub>3</sub> S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-CH <sub>3</sub> S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>

30

2438120

609808/0988

## Ausgangsstoffe

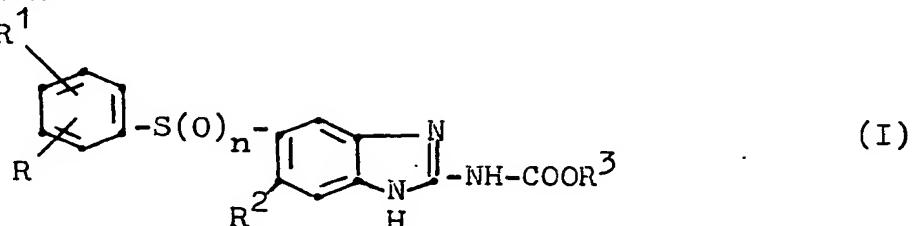
Le	A	15	854	R <sub>1</sub> <sup>1</sup>	R <sub>2</sub> <sup>1</sup>	n	R <sub>1</sub> <sup>1</sup>	R <sub>2</sub> <sup>1</sup>	n	R <sub>3</sub> <sup>1</sup>
				4-(3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CF <sub>3</sub>
				4-(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
				4-(4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
				4-(4-CH <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-CH <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
				4-(3-CH <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(3-CH <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
				4-(3-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(3-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
				4-(4-H <sub>3</sub> CO-CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-H <sub>3</sub> CO-CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
				4-(4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>
				4-(3-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	4-(3-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	H	1	CH <sub>3</sub>

- 31 -

609808 / 0988

Patentansprüche

1.) Substituierte Benzimidazolylcarbamidsäureester der Formel



in welcher

R und R<sup>1</sup> gleich oder voneinander verschieden sein können und für

Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertes Alkyl,  
Halogenalkyl,

Halogen,

gegebenenfalls substituiertes Alkoxy,  
Nitro,

gegebenenfalls substituiertes Amino,  
gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy  
oder Cyan stehen und

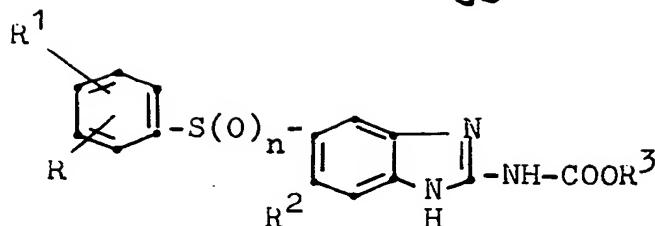
R<sup>2</sup> für Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertes Alkyl,  
Halogen steht und

R<sup>3</sup> für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,  
gegebenenfalls substituiertes Alkenyl,

gegebenenfalls substituiertes Alkinyl und  
für 1 oder 2 stehen.

2.) Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzimidazolylcarbamidsäureestern der Formel



(I)

in welcher

R und R<sup>1</sup> gleich oder voneinander verschieden sein können und für

Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertes Alkyl,  
Halogenalkyl,

Halogen,

gegebenenfalls substituiertes Alkoxy,  
Nitro,gegebenenfalls substituiertes Amino,  
gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy  
oder Cyan stehen und

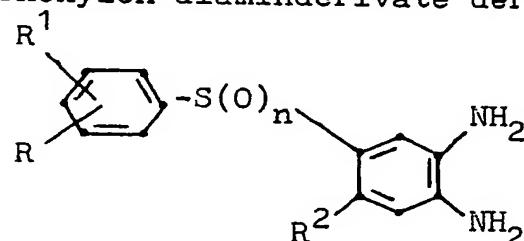
für Wasserstoff,

gegebenenfalls substituiertes Alkyl,  
Halogen steht undR<sup>3</sup> für gegebenenfalls substituiertes Alkyl,  
gegebenenfalls substituiertes Alkenyl,  
gegebenenfalls substituiertes Alkinyl  
und

n für 1 oder 2 stehen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) o-Phenylen-diaminderivate der Formel



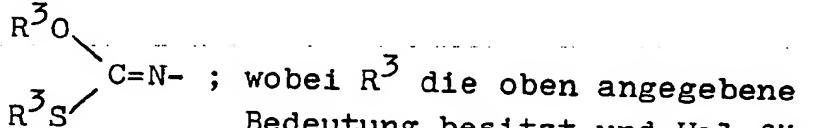
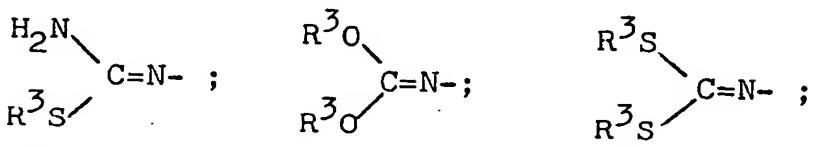
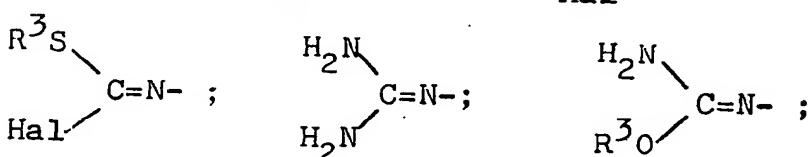
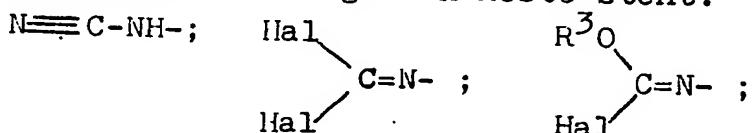
(II)

in der  
 $R, R^1, R^2$  und  $n$  die oben angegebene Bedeutung  
 besitzen,  
 mit Säurederivaten der Formel



in welcher

$R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzt und  
 $Y$  für einen der folgenden Reste steht:

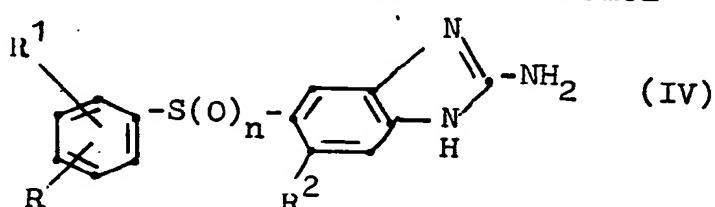


wobei R' die oben angegebene Bedeutung besitzt und Hal für Halogen steht.

umsetzt.

oder daß man

b) 2-Aminobenzimidazol-Derivate der Formel



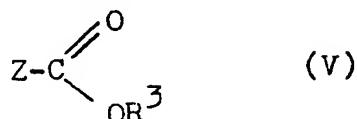
in welcher

R,  $R^1$ ,  $R^2$  und n die oben angebene Bedeutung haben.

Le A 15 854

609808/0988

mit einem Kohlensäurederivat der Formel

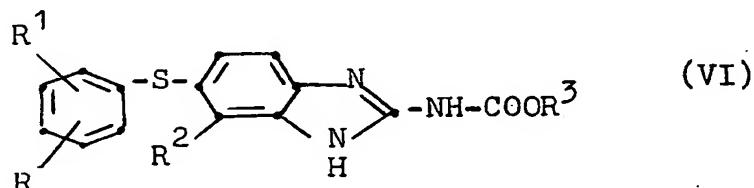


in welcher  
 $R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzt und  
Z für Halogen,  
gegebenenfalls substituiertes Alkoxy oder  
den Rest  $OCOOR^3$  steht,

gegebenenfalls in Gegenwart von Säurebindemitteln umgesetzt.

oder daß man

c) Arylthiobenzimidazolylcarbamidsäureester der Formel



in welcher  $R, R^1, R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung besitzen.

mit einem geeigneten Oxidationsmittel umsetzt.

- 3.) Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem substituierten Benzimidazolyl-carbamidsäureester gemäß Anspruch 1.
- 4.) Verfahren zur Herstellung von anthelmintischen Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man substituierte Benzimidazolyl-carbamidsäureester gemäß Anspruch 1 mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**